

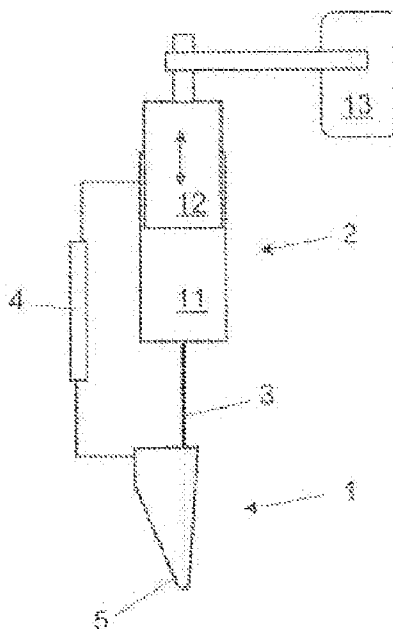
METHOD FOR SEPARATING SAMPLE FROM LIQUID**Patenttinumero:** JP2002236130 (A)**Julkaisupäivä:** 2002-08-23**Keksijä(t):** SICKINGER ANSELM; ROMER HANSPETER;
INGENHOVEN NIKOLAUS; KNECHT URS**Hakija(t):** TECAN TRADING AG**Patenttiluokitus****- kansainvälinen** **G01N37/00; B01J4/02; B01L3/02; B01L11/00; G01F25/00;
G01N35/10; G01N37/00; B01J4/02; B01L3/02; B01L11/00;
G01F25/00; G01N35/10; (IPC1-7): G01N35/10; B01J4/02;
B01L3/02; G01N37/00****- eurooppalainen** **B01L3/02C; B01L3/02D; B01L3/02D10; B01L11/00D;
G01F25/00D; G01N35/10****Hakemusnumero:** JP20010348706 20011114**Etuoikeusnumero(t):** CH20000002252 20001117**Julkaisuja muista maista**

| | |
|---|-------------------|
|  | US2002095240 (A1) |
|  | US6926866 (B2) |
|  | EP1206967 (A2) |
|  | EP1206967 (A3) |
|  | EP1206967 (B1) |

Lue lisää >>

Tiivistelmä JP 2002236130 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a device and a method capable of economically and highly reproducibly separating the amount of liquid in a range of nanoliter to picoliter. **SOLUTION:** A computer 4 loading a computer program for synchronizing a fine injection device 1 and a pump 2 is configured based on the program to control and synchronize a function for allocating the sample amount by the fine injecting device 1 and a function for tracking the part (12, 12', 12'') of the pump 2 depending on the sample amount actively allocated by the fine injection device 1.

Tiedot saatu **esp@cenet** tietokannasta — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2002-236130
(P2002-236130A)

(43) 公開日 平成14年8月23日 (2002.8.23)

| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テーマコード* (参考) |
|---------------------------|-------|---------------|-----------------|
| G 0 1 N 35/10 | | B 0 1 J 4/02 | B 2 G 0 5 8 |
| B 0 1 J 4/02 | | B 0 1 L 3/02 | D 4 G 0 5 7 |
| B 0 1 L 3/02 | | G 0 1 N 37/00 | 1 0 1 4 G 0 6 8 |
| G 0 1 N 37/00 | 1 0 1 | 35/06 | A |

審査請求 未請求 請求項の数20 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2001-348706(P2001-348706)

(22) 出願日 平成13年11月14日 (2001. 11. 14)

(31) 優先権主張番号 2 0 0 0 2 2 5 2 / 0 0

(32) 優先日 平成12年11月17日 (2000. 11. 17)

(33) 優先権主張国 スイス (CH)

(71) 出願人 501442699

テカン・トレーディング・アクチエンゲゼル
シャフト

TECAN Trading AG

スイス、ツェーハー-8708メンネドルフ、
ゼーシュトラッセ103番

(72) 発明者 アンゼルス・ジッキンガー

ドイツ連邦共和国デー-04329ライプツィ
ヒ、ゾンマーフェルダ-ヴェーク119番

(74) 代理人 100062144

弁理士 青山 蓼 (外1名)

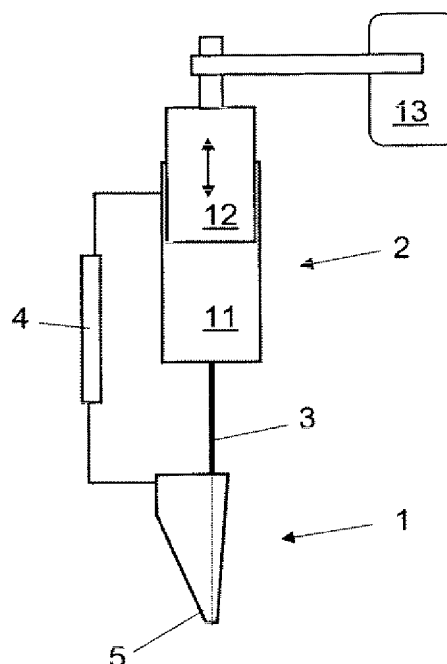
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 液体から試料を分離する方法

(57) 【要約】

【課題】 ナノリットルからピコリットルの範囲で液量を経済的かつ高度に再現性よく分離できる装置と方法を提供する

【解決手段】 微小注入装置(1)とポンプ(2)とを同期化するためのコンピュータプログラムをロードするコンピュータ(4)にして、前記プログラムに基づいて、微小注入装置(1)で試料量を配分する機能と、微小注入装置(1)で能動的に配分した試料量に応じてポンプ(2)の部分(12、12'、12'')を追跡する機能とを制御すると共に、同期化するように構成したコンピュータ。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 互いに管路(3)を介して接続されている微小注入装置(1)とポンプ(2)とからなり、液体試料の吸入と配分の何れか、または両方を行うシステムを同期化するものであって、微小注入装置(1)とポンプ(2)とを同期化するためのコンピュータ実行プログラム製品をロードするコンピュータ(4)において、当該コンピュータ(4)を、ロードして起動したコンピュータ実行プログラム製品に基づいて、前記システムによる、試料量を能動的に定めて、液体試料が充填されている微小注入装置(1)でこの定めた試料量を配分する機能と、微小注入装置(1)と管路(3)とポンプ(2)での過剰圧力差を防ぐために、定められて微小注入装置(1)で能動的に配分した試料量に応じて、液体を搬送する弁の周辺におけるポンプ(2)の部分(12、12'、12'')を追跡する機能とを制御すると共に、同期化するように構成したことを特徴とするコンピュータ。

【請求項2】 請求項1に記載のものであって、前記コンピュータは電子部品としてシステムに内蔵されていることを特徴とするコンピュータ。

【請求項3】 請求項1または2に記載のものであって、前記コンピュータは外部からも操作されて読み出されるようになっていることを特徴とするコンピュータ。

【請求項4】 互いに管路(3)を介して接続されている微小注入装置(1)とポンプ(2)とからなり、液体試料の吸入と配分の何れか、または両方を行うシステムであって、微小注入装置(1)とポンプとを同期化するためのコンピュータ実行プログラム製品をロードするコンピュータ(4)を備えた前記システムにおいて、請求項1から3までの一つかそれ以上によるコンピュータ(4)からなることを特徴とするシステム。

【請求項5】 請求項4に記載のものであって、前記微小注入装置(1)が微小注入ポンプとしての点滴端部材(5)からなることを特徴とするシステム。

【請求項6】 請求項5に記載のものであって、前記微小注入装置(1)が圧電式微小ポンプからなることを特徴とするシステム。

【請求項7】 請求項4に記載のものであって、前記微小注入装置(1)が、使い捨て式ピペット先端としての点滴端部材(5)と、パルス発生器(6)と、前記点滴端部材(5)と前記パルス発生器(6)とを接続する管路(7)とからなることを特徴とするシステム。

【請求項8】 請求項4から7までの何れか一項に記載のものであって、貯液槽(8)と三方向弁(9)の何れか一方、または両方を更に備え、前記三方向弁(9)がポンプ(2)と貯液槽(8)との間に介在しており、また、貯液槽(8)と三方向弁(9)の何れか一方、または両方とポンプ(2)とが管路(10)を介して互いに接続されてなることを特徴とするシステム。

【請求項9】 請求項4から8までの何れか一項に記載

のものであって、前記ポンプ(2)が、シリンダ(11)とピストン(12)と駆動源(13)を含むピストン式ポンプからなることを特徴とするシステム。

【請求項10】 互いに管路(3)を介して接続されている微小注入装置(1)とポンプ(2)とからなり、液体試料の吸入と配分の何れか、または両方を行うシステムであって、微小注入装置(1)とポンプ(2)とを同期化するためのコンピュータ実行プログラム製品をロードするコンピュータ(4)を備えた前記システムを同期化する方法において、前記システムによる、試料量を能動的に定めて、液体試料が充填されている微小注入装置(1)でこの定めた試料量を配分する機能と、微小注入装置(1)と管路(3)とポンプ(2)での過剰圧力差を防ぐために、定められて微小注入装置(1)で能動的に配分した試料量に応じて、液体を搬送する弁の周辺におけるポンプの部分(12、12'、12'')を追跡する機能とを前記コンピュータ(4)が前記コンピュータ実行プログラム製品に基づいて制御すると共に、同期化することを特徴とする方法。

【請求項11】 請求項10に記載の方法であって、試料量の配分が容量規定分取ごとに行われることを特徴とする方法。

【請求項12】 請求項10または11に記載の方法であって、液体を搬送するポンプ(2)の前記部分(12、12'、12'')の追跡が連続、または、間欠的に行われることを特徴とする方法。

【請求項13】 請求項12に記載の方法であって、液体を搬送するポンプ(2)の前記部分(12、12'、12'')の追跡の間欠ステップが一群のステップに集められており、各軍のステップが常に同一数、好ましくは8個の間欠ステップからなることを特徴とする方法。

【請求項14】 請求項10から13までの何れか一項に記載の方法であって、液体を搬送するポンプ(2)の前記部分(12、12'、12'')の追跡の開始と終了の何れか、または両方が、試料量の配分の開始と終了の何れか、または両方に対して時間シフトを以て行われることを特徴とする方法。

【請求項15】 請求項10から14までの何れか一項に記載の方法であって、同一量の配分と液体搬送のポンプ(2)の部分(12、12'、12'')の追跡とにより残留量が発生する場合、配分と追跡とが、液体を搬送するポンプ(2)の前記部分(12、12'、12'')の追跡により前記残留量が常に負荷されるようになっていることを特徴とする方法。

【請求項16】 請求項15に記載の方法であって、ポンプ(2)と微小注入装置(1)との間の管路における圧力降下をもたらす、前記追跡による負荷される残留量は、100nlよりも少ないことを特徴とする方法。

【請求項17】 請求項16に記載の方法であって、前記残留量に対応する値が、コンピュータ(4)に記憶され

ていて、次回の試料の配分の際に考慮に入れられるようになっていることを特徴とする方法。

【請求項18】 互いに管路(3)を介して接続されている微小注入装置(1)とポンプ(2)とからなり、液体試料の吸入と配分の何れか、または両方を行うシステムであって、微小注入装置(1)とポンプ(2)とを同期化するためのコンピュータ実行プログラム製品をロードするコンピュータ(4)を備えた前記システムを同期化するコンピュータ実行プログラム製品において、このプログラム製品が能動状態にあると、前記システムによる、試料量を能動的に定めて、液体試料が充填されている微小注入装置(1)でこの定めた試料量を配分する機能と、微小注入装置(1)と管路(3)とポンプ(2)での過剰圧力差を防ぐために、定められて微小注入装置(1)で能動的に配分した試料量に応じて、液体を搬送する弁の周辺におけるポンプ(2)の部分(12、12'、12'')を追跡する機能とを前記コンピュータ(4)に制御させると共に、同期化させることを特徴とするコンピュータ実行プログラム製品。

【請求項19】 請求の範囲18に記載のものであって、ポンプ(2)の上流側に接続した三方向弁(9)を制御する命令を含んでなることを特徴とするコンピュータ実行プログラム製品。

【請求項20】 請求項18または19に記載のものであって、液体吸入のためにポンプ(2)を制御する命令も含んでなることを特徴とするコンピュータ実行プログラム製品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、互いに管路を介して接続されている微小注入装置とポンプとからなり、液体試料の吸入と配分の何れか、または両方を行うシステムを同期化するものであって、微小注入装置とポンプとを同期化するためのコンピュータ実行プログラム製品をロードするコンピュータに関する。また、本発明はそれに対応するシステムと方法とコンピュータプログラム製品にも関する。

【0002】

【従来の技術】容量が10 μ l以上の液滴は、ピペットを正確に操作すればとうがい液滴はピペットの先端から自ら離れるので、容易に空気から配分することができる。液滴の大きさは、試料をなす液体の物理特性、例えば表面張力や粘度から判断することができる。液滴の大きさで、配分すべき液体の量の分解能が限られている。

【0003】それに対して、容量が10 μ l以下の液状試料の吸入と配分、即ち、移液操作では一般に、斯かる少量試料の配分に適った機器類と技術が必要である。ピペットの先端、即ち、液状試料の吸入と配分の何れか、または両方のための装置の点滴端部材での液体の配分は、空気から起こるか、または、表面との接触で起こ

る。この表面は、液状試料を配分すべき容器の固形表面であってもよく、この場合、先端接触(tip touch)で起こる。また、斯かる表面はこの容器における液体の表面であってもよく、この場合、液接触(on liquid surface)で起こる。配分の後では混合操作が推奨されており、特に試料の容量がナノリッターないしピコリッター範囲の非常に小さい場合に、希釈液の中で均一に行き渡らせるためにも望ましいことである。

【0004】使い捨て式チップを利用すれば、試料の一部が意図通りに移液されない虞、即ち、汚染するのを防ぐことができる。このような簡単で使い捨て式のチップ、いわゆる 空中移液型人については既に知られているところであり、その構成と材料とは、語句少量の試料の吸い込みと配分の何れか、或いは両方が最適化されるように選ばれている。ポンプ式プランジャを内部に備えたいわゆる 吐出し式チップ(displacement tip)も知られているところである。

【0005】液体から試料を分離するシステムは点滴移液装置(pipettor)として知られている。斯かるシステムは、例えばStandard Microtitration Plates(米国加州のBeckman Coulter社の商標)のウェルや、96ウェルのあるマイクロプレートに液体を配分するようになっている。例えば384個、864個、1536個、或いはそれ以上のウェルのある高密度マイクロプレートに充填するに当り、試料の容量を減少させることが益々重要になっており、それと同時に配分した試料の容量も正確であることが著しく重要になっている。また、試料の数も増えれば、一般に実験を小規模化する必要があり、そのために点滴移液装置を利用することが必要になり、試料の容量を正確にすること、移動制御を正確にすること、また、この点滴移液装置の配分をも正確にする必要が増してくる。

【0006】ピペットシステムの精度は、正確性(ACC)と配分した液状試料の再現性(CV=変動係数)とに基づいて判定する。再現性は、システム上の誤差は必要に応じて適当な矯正パラメータで補償することができるので、この場合にはより重要性を帯びている。原理的には、ピペット操作には、単一ピペット操作と複ピペット操作との二種の基本モードに分けられている。単一ピペット操作モードでは、液状試料を吸入して別の場所へ移して配分している。他方、複ピペット操作モードでは、大量の液体を吸入して、例えばStandard Microtitration Plateの種々のウェルの如く一つかそれ以上の異なった場所に、分取量(aliquot)ごと、一般的には等量ずつ配分している。

【0007】いわゆる 開放型システム人の如くの簡易点滴移液装置では、配分ポンプが配置できるようになっている管路を介してピペット先端を滴定すべき液体の貯液槽に接続している。配分ポンプは一般にピストン型ポンプが使われている。試料を吸入するには、ポンプを稼働

させるだけであり、ピペット先端は液体の流れを受動的に中継するに過ぎない。試料を配分するに当たっては、ポンプはオフにするかバイパスさせる。例えば微小注入ポンプの形でのピペット先端はヨーロッパ特許第0 725 267号から知られているところであり、そこでは液状試料は能動的に分離されている。液体の供給は、貯液槽とピペット先端との間の管路の水頭圧の作用で行われるようになっている。斯かるシステムは比較的経済的ではあるが、水頭圧が広範囲で変動すると言った問題点がある。そのために、ナノリットルないしピコリットル程度の極少量の液体の配分ができない、できたとしても再現性が損なわれている。

【0008】更に、本願発明が対象としている 閉型システムも、米国特許第5,927,547号に開示されているところである。このシステムでも、吸入時にはポンプが稼働させられるが、その時のピペット先端は液体の流れを受動的に伸立ちするにすぎない。しかし、液体の配分時でも、ピペット先端に至る管路系に特定の圧力を発生させるために、ポンプは稼働させられている。ピコリットルからナノリットルの範囲にある液体を分離するには、前掲のヨーロッパ特許にも開示されている圧電駆動式ピペット先端と微小注入装置の何れか、または両方を利用して、液体ないし試料が能動的にピペット先端から放出されるようにしている。配分ポンプとピペット先端との間の圧力は、センサーでモニターされている。この効果で、複雑なシステムの配分ポンプによる給液は、圧力センサーと付属処理装置により調節されている。従って、日注入ポンプと配分ポンプとの同期がとれているのである。

【0009】例えばソレノイド式もしくは圧電式弁で実現して、瞬間的に開閉される、ピペット先端の直近に、或いはピペット先端内に設けた弁で試料量を判定することも知られているところであり、この場合では、システムにおいて初期圧力が使われている。この開成操作は単一アクション型ないし瞬間型(in intervals)としても知られている。所定量を配分するには、初期圧力を液体の性状と大気条件(結局、大気圧)の合わせ非常に正確に調節しなければならない。そのために影響が互いに強く働くので、液体そのものとその性状の何れか、または両方や周辺条件が変動すると再調節する必要がある。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、ナノリットルからピコリットルの範囲で液量を経済的かつ高度に再現性よく分離できる代替の装置と方法とを提供することにある。

【0011】

【課題を解決するための手段】前述の本発明の目的は、互いに管路を介して接続されている微小注入装置とポンプとからなり、液体試料の吸入と配分の何れか、または両方を行うシステムを同期化する方法であって、微小注

入装置とポンプとを同期化するためのコンピュータ実行プログラム製品をロードするコンピュータにおいて、当該コンピュータを、ロードして起動したコンピュータ実行プログラム製品に基づいて、システムの下記の機能を制御すると共に、同期化するように構成することで達成できる。

【0012】即ち、試料量を能動的に定めて、液体試料が充填されている微小注入装置でこの定めた試料量を配分すること、及び、微小注入装置と管路とポンプでの過剰圧力差を防ぐために、定められて微小注入装置で能動的に配分した試料量に応じて、液体を搬送する弁の周辺におけるポンプの部分を追跡すること。

【0013】別の面での本発明は、互いに管路を介して接続されている微小注入装置とポンプとからなり、液体試料の吸入と配分の何れか、または両方を行うシステムであって、微小注入装置とポンプとを同期化するためのコンピュータ実行プログラム製品をロードするコンピュータを備えた前記システムにおいて、前記コンピュータを前記二つの機能が行えるように構成している。

【0014】また別の面での本発明は、互いに管路を介して接続されている微小注入装置とポンプとからなり、液体試料の吸入と配分の何れか、または両方を行うシステムであって、微小注入装置とポンプとを同期化するためのコンピュータ実行プログラム製品をロードするコンピュータを備えた前記システムを同期化する方法において、前記コンピュータが前記コンピュータ実行プログラム製品に基づいて前記の二つの機能を制御すると共に、同期化するようにしている。

【0015】更に別の面での本発明は、互いに管路を介して接続されている微小注入装置とポンプとからなり、液体試料の吸入と配分の何れか、または両方を行うシステムであって、微小注入装置とポンプとを同期化するためのコンピュータ実行プログラム製品をロードするコンピュータを備えた前記システムを同期化するコンピュータ実行プログラム製品において、このプログラム製品が能動状態にあると前記コンピュータをして、前記の二つの機能を制御すると共に、同期化するようにさせることができるように当該プログラム製品を構成している。

【0016】

【発明の実施の形態】以後、添付図面を参照しながら、本発明の好ましい実施の形態を詳述するが、図示しかつ説明する実施の形態は例示を目的としたものであって、本発明を限定するものではない。

【0017】図1から図4に液状試料の吸入、配分システムを示す。このシステムは点滴移液装置として構成されたものであって、微小注入装置1とポンプ2とで構成され、両者は管路3で接続されている。また、このシステムは、コンピュータ実行プログラム製品をロードするコンピュータ4をも備えている。このコンピュータ実行プログラム製品がコンピュータ4にロードされて起動し

ていると、コンピュータ4は、システムの下記の機能を制御し、同期化するようになっている。

【0018】試料量を能動的に定めて、液体試料が充填されている微小注入装置1でこの定めた試料量を配分する機能と、微小注入装置1と管路3とポンプ2での過剰圧力差を防ぐために、定められて微小注入装置1で能動的に配分した試料量に応じて、液体を搬送する弁の周辺におけるポンプの部分12、12'、12''を追跡する機能。

【0019】本発明の第1実施の形態による液状試料の吸入、配分システムを示す図1においては、微小注入装置1は、微小注入ポンプとして構成されている点滴端部材5を備えている。この実施の形態での微小注入装置1は、圧電式微小ポンプ(micropump)であるのが望ましい。

【0020】図2は、本発明の第2実施の形態を示すものであって、ここでの液状試料吸入配分システムで使われている微小注入装置1は、使い捨て式ビペット先端からなる点滴端部材5と、パルス発生器6と、前記点滴端部材5とパルス発生器6とを接続する管路7とからなる。パルス発生器6の動作原理については、例えば米国特許第5,763,278号に開示されていて公知であり、このパルス発生器6により管路7内に脈動圧力波が発生して、その脈動圧力波の作用により液滴が点滴端部材5(米国特許第5,763,278号では針)から放逐されるようになっている。

【0021】図3は、本発明の第3実施の形態による試料吸入配分システムを示しており、そこで使われている微小注入装置1は、微小注入ポンプの如くの点滴端部材5からなる。この実施の形態では微小注入装置1は圧電式微小ポンプであるのが望ましい。この実施の形態では、この他に貯液槽8と三方向弁9の何れか、または両方を備えており、三方向弁9はポンプ2と貯液槽8との間に介在している。貯液槽8、三方向弁9、ポンプ2の三者は管路10を介して相互接続されている。図の図示に関わらず、液体は微小注入装置1からポンプ2へ、また、ポンプ2から二つの弁(図示せず)を介して貯液槽8の方へと流れることができる。

【0022】ここまで説明した三つの実施の形態は、ポンプ2がピストン式ポンプであり、シリンダ11とピストン12と駆動源13とで構成されている点で共通している。高精細な液体の吸入配分装置用ポンプとして種々のものが考えられる中でも、米国加州サニーバレー所在のCavro Scientific Instrument社から市販されている商品名 CAVRO XP3000 plus Modular Digital Pumpのポンプを利用するのが望ましい。

【0023】本発明の第4実施の形態による試料吸入配分システムを示す。このシステムで使われている微小注入装置1も、微小注入ポンプの如くの点滴端部材5からなるものの、微小ポンプと点滴端部材とで構成されてい

るのが望ましい。この好ましい微小ポンプは、例えば圧電駆動原理か、または、サーマル駆動原理に従って機能する。また、この実施の形態では、この他に貯液槽8と弁14の何れか、または両方を備えており、弁14はポンプ2と微小注入装置1との間に介在している。貯液槽8とポンプ2とは管路15を介して相互接続されている。ここでのポンプ2は、ピストン12が液体の搬送を司るポンプの部品をなしているピストン式ポンプではなくて、貫流原理(pass-through principle)に従って機能する別の液体搬送装置となっている。このようなポンプの一例として、押出し式ポンプ(squeeze pump)や、ローラ12'の作用により液体が充填されている管路12''が順次変形して液体を給送する蠕動ポンプが挙げられる。斯かる蠕動ポンプについては、液体搬送用研究室備品としてよく知られており、例えば人工心肺器などにも使われている。このようなポンプの機能の精度は一般に、前掲のCAVRO XP3000 plus Modular Digital Pumpに比べて幾らか低い。

【0024】ここまで説明した全ての実施の形態では、液体搬送を従来公知の態様で行うのに非圧縮系の液体を利用するのが望ましい。

【0025】前述の構成のシステムを利用する本発明の方法では、原則として、機能的に高精細ではなく、従って経済的なポンプ、例えば押出し式ないし蠕動式ポンプを利用することができる。管路3を介して相互接続した微小注入装置1とポンプ2とを同期化させるコンピュータ実行プログラム製品をロードするコンピュータ4が設けられている液状試料吸入配分システムの同期化のための方法は、コンピュータ4が、コンピュータ実行プログラム製品に基づいてとうがいシステムの下記機能を制御すると共に、同期化させるようになっている点に特徴がある。

【0026】試料量を能動的に定めて、液体試料が充填されている微小注入装置1でこの定めた試料量を配分する機能と、微小注入装置1と管路3とポンプ2での過剰圧力差を防ぐために、定められて微小注入装置1で能動的に配分した試料量に応じて、液体を搬送する弁の周辺におけるポンプの部分12、12'、12''を追跡する機能。

【0027】試料量の配分は、容量規定分取(volume-defined partial steps)ごとに行われるのが望ましい。利用する微小注入ポンプの特殊な幾何学的寸法諸元と物性により、数ナノリットルの液状試料を配分することができる。微小注入装置から液体が能動的に変位することにより管路3、7における圧力が僅かだけ降下する。この僅かな圧力降下の一部は、管路3、7として可撓管を利用することで補償されるようではあるが、この圧力降下量は最大値を超えるようなことはない。この最大値は、適切に設計した点滴移液装置の特性に応じて変わる。本願出願人が試作した原型においてはこの最大値

は、10ナノリットルの残留ないし誤差量に設定されていた。

【0028】本発明による方法では、液体搬送を行うポンプ2の部分12、12'、12"を追跡することにより前記誤差量を少なくとも大凡補償することができる。この追跡は連続した行われるようにしてもよいし、または、間欠的(partial steps)に行われるようにしてもよい。しかし、間欠的に行うのが望ましく、液体搬送用ポンプ2の部分12、12'、12"の間欠追跡の間欠群に組み合わせて(into step series)行うのが望ましい。この場合での間欠群は常に、同一数の液体搬送ステップ、好ましくは8間欠ステップからなる。前掲のCAVRO XP3000 plus Modular Digital Pumpをポンプ2に利用した場合、駆動源13として利用する高精細ステッピングモータにより、3,000ステップと24,000間欠ステップの何れか、または両方が達成できる。これらの間欠ステップの8つを1ステップに組み込んで、8間欠ステップの整数倍だけが実行されるようにするのが望ましい。特定試料量の配分時間は、個々の点滴量と微小注入装置1の配分回数とにより定まる。従って、本発明によるコンピュータは、ポンプ2による液体搬送が全配分時間にわたって均一となるように、液体搬送用ポンプ2の部分12、12'、12"の追跡を制御するのである。斯かるポンプの吐出し量(1ストローク当り)は50〜500マイクロリットルの範囲であるのが望ましい。このことから、例えばポンプ2のシリンダ11での吐出し量が50マイクロリットルであれば、1間欠ステップ当り2.1ナノリットルないし1ステップ当り16.7ナノリットルとなる。吐出し量が500マイクロリットルであれば、液体配分量はその10倍になる。

【0029】液体搬送用ポンプの前記部分の追跡は、試料量の配分の開始に対して時間シフトを以て開始する。即ち、追跡が幾らか配分開始前に開始した場合では、管路3、7内に過剰圧力が発生するが、これはジメチルスルホキシド(DMSO)の如くの高粘度性液体の分離には望ましいことである。他方、幾らか配分開始後に追跡が開始した場合では、管路3、7内に負圧状態が醸し出されるが、これはアセトンの如くの低粘度性液体の分離に望ましい。

【0030】液体搬送用ポンプの前記部分の追跡は、試料量の配分の終了に対して時間遅延を以て終了する。即ち、幾らか配分終了以前に追跡が終了する場合、配分終了と共に管路3、7内に圧力降下が発生するが、この場合では非常に粘度の低い液体の垂れ落ちを首尾よく防ぐことができる。他方、幾らか配分終了後に追跡が終了する場合では、管路3、7内に過剰圧力が発生し、そのために次工程でのDMSOの如くの高粘度性液体の分離には望ましい。

【0031】微小注入装置1とポンプ2の駆動を一時的に変えるだけで、システムを点滴ないし配分すべき液体

に合わせることができる。粘度が水よりも低いか、または等しい液体の残留ないし誤差量が、試料量の配分と液体を間欠搬送するポンプの前記部分の追跡により増加する場合では、液体搬送用ポンプの前記部分の追跡により残留量が常に負荷される、即ち、ポンプ2と微小注入装置1との間に小さい圧力降下が常に発生するように、配分と追跡とを互いに調節された状態にすることができる。この誤差ないし残留量は、実地では点滴移液装置に合わせて決定され、100ナノリットル以下でなければならない。残留量が大量群の配分した試料において大量にならず、点滴移液装置ないし配分装置の機能と再現性の何れか、または両方が損なわれるようなことがないようにするため、全流量に対応する値をコンピュータ4の記憶させて、試料の次の配分の際に考慮するのが望ましい。

【0032】また、本発明は、前記方法の一部をなす点滴移液装置と配分装置の何れか、または両方の如くの対応システムをも備えている。この種の機器には、一つかそれ以上の独立して駆動しうるチャンネルを備えていてもよく、それぞれに点滴端部材5が備わっていてもよい。点滴端部材5と点滴先端の何れか、または両方は、二次元ないし三次元アレーとして配置されていてもよい。

【0033】ここまで説明した全ての実施の形態は、コンピュータ4がシステムに電子部品として内蔵されていると言った特徴を備えている。しかしながら、コンピュータは、システムに利用し得る外部コンピュータの一部であってもよい。内蔵コンピュータであれば、コンパクトにすることができる、例えば点滴移液装置のハウジングもしくはそれに組み込まれているポンプにおけるマイクロ電子素子を備えた単一のボードとしてコンパクトにすることができる。コンピュータとしては、システムに内蔵されているか、または、外部コンピュータの一部であるかどうかに関わらず、他ともベ吸入したり配分するための液状試料についての自動プロトコールが立案できるためにも外部から操作ができ、読出しもできるのが望ましい。

【0034】前述のように液状試料を吸入、配分するためのシステムの同期化を計る本発明によるコンピュータ実行プログラム製品は、システムに利用できる、或いはシステムに既に内蔵されているコンピュータ4にロードされて起動されるようになっている。また、コンピュータ実行プログラムは、ハードディスクやフロッピー（登録商標）ディスク、コンパクトディスク(CD)、汎用デジタルディスク(DVD)、リードオンリーメモリ(ROM)、ランダムアクセスメモリ(RAM)、或いはその他の類似の記憶素子の如くの、電子式データ処理システムのための一般的なデータ記憶媒体に記憶して、そこから呼び出すこともできる。また、本発明によるコンピュータ実行プログラム製品は他のプログラムとコンピュータ

の何れか、または両方と交信することもできる。更に、ポンプ2の上流側に接続した三方向弁9を制御する命令と、液体吸入のためにポンプ2を制御する命令の何れか、または両方を含んでもよい。

【0035】本発明によるコンピュータ実行プログラム製品は、コンピュータ4が利用できるようになっているか、または、内蔵されているかどうかに関わらず、コンピュータ4をして、管路3を介して相互接続した微小注入装置1とポンプ2とからなる液状試料の吸入分配システムを同期化するようにになっている。同時に、このコンピュータ実行プログラムは、コンピュータにロードされているか、またはコンピュータの記憶素子に設けられている。起動した状態にあっては、このコンピュータ実行プログラム製品は、システムの柿木の卵を制御すると共に、同期化すべくコンピュータ4を制御することになる。

【0036】試料量を能動的に定めて、液体試料が充填

| 計画量 | 43アリコットの平均量 | アリコットのACC | アリコットのCV |
|------|-------------|-----------|----------|
| 25nl | 26.5nl | 6.9% | 1.91% |

| 全液滴(n=2064)の平均量 | 全液滴(n=2064)のCV |
|-----------------|----------------|
| 651.6pl | 2.9% |

【0040】B) 重力測定法

図1に示した装置で液体を複ピペット操作モード(12アリコット)にて吸入、配分した。Mettler UMT2スケー

| 複ピペット操作モード | | | |
|------------|-------------|-----------|----------|
| 計画量 | 12アリコットの平均量 | アリコットのACC | アリコットのCV |
| 40nl | 40.7nl | 1.8% | 1.9% |
| 80nl | 82.0nl | 2.5% | 2.3% |
| 400nl | 409.4nl | 2.3% | 1.1% |

【0042】C) 光度測定法

図1に示した装置で液体を単ピペット操作モード(各12ピペット)と複ピペット操作モード(12アリコット)で点滴した。20、100、200、1000滴をそれぞれ配分した(液滴の計画量は500pl)。

【0043】FerroZineを含む0.25M FeSO₄水溶液を検量線に利用した。FerroZineは、米国コロラド州所在のHach社の登録商標である。得られた複合溶液をアスコルビン酸で安定化した。この初期溶液を希釈することにより、200マイクロリットルにおいて2.5nl、5.0nl、10.0nl、20.0nl、40.0nl、80.0nlの点滴量に対応する測定溶液を得た。

【0044】各測定溶液の200マイクロリットルの12アリコットを手操作にてマイクロプレートに点滴し、マイクロプレート光度読取り器で光学吸収度と光学密度

されている微小注入装置1でこの定めた試料量を配分する機能と、微小注入装置1と管路3とポンプ2での過剰圧力差を防ぐために、定められて微小注入装置1で能動的に配分した試料量に応じて、液体を搬送する弁の周辺におけるポンプの部分12、12'、12''を追跡する機能。

【0037】本発明による装置(及びシステムとの何れか、または両方)の機能と本発明による方法とは、下記の三種の独立した方法で検証確認することができる。

【0038】A) 光学測定法

高速撮像カメラを利用して、微小注入装置1から配分される液滴を直接測定することができる。図1に示した装置の場合、液体は複ピペット操作モードで吸入して配分した。25ナノリットルを43アリコット配分したが、各アリコットは48液滴からなる。各液滴をそれぞれ測定した。

【0039】

ル(測定範囲0.1マイクログラム～2.1グラム)で量を判定した。90%ジメチルスルホキシドを点滴した。100、500、1000滴をそれぞれ配分した(液滴の計画量は40pl)。1.09g/mlの密度で評価した。

【0041】

(OD)の何れか、または両方を測定した。検量線は、線形回帰法により測定点にわたり算出した。

【0045】量の判定のために、酢酸アンモニアで干渉したアスコルビン酸を含む3.25mM FerroZineの場合に100マイクロリットルをマイクロプレートのウェル8に入れた。アスコルビン酸で安定化した0.25M FeSO₄溶液を10nlと50nl、点滴移液装置でこれに点滴した。100nlと500nlの点滴も、アスコルビン酸で安定化した0.25M FeSO₄溶液について行った。

【0046】点滴操作後、脱塩水で全量が200マイクロリットルになるまで全てのウェルにおける量を増やした。その後、マイクロプレートのウェルにおける色づいた複合溶液の光学吸収度をマイクロプレート光度読取り器で測定し、検量線を参照しながら量を校正した。

【0047】

| 単ピペット操作モード | | | |
|------------|--------------|-----------|----------|
| 計画量 | 12 アリコットの平均量 | アリコットのACC | アリコットのCV |
| 10nl | 9.7nl | 3.0% | 2.9% |
| 50nl | 48.0nl | 4.0% | 1.2% |
| 100nl | 101.8nl | 1.8% | 1.5% |
| 500nl | 497.5nl | 0.5% | 1.5% |

【0048】

| 複ピペット操作モード | | | |
|------------|--------------|-----------|----------|
| 計画量 | 12 アリコットの平均量 | アリコットのACC | アリコットのCV |
| 10nl | 9.8nl | 2.0% | 1.4% |
| 50nl | 48.1nl | 3.8% | 2.5% |
| 100nl | 93.3nl | 0.7% | 4.0% |
| 500nl | 509.0nl | 1.8% | 2.8% |

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の第1実施の形態による液状試料の吸入、配分システムを示す図。

【図2】 本発明の第2実施の形態による液状試料の吸入、配分システムを示す図。

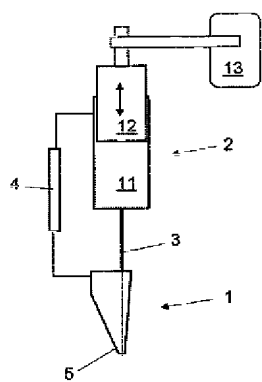
【図3】 本発明の第3実施の形態による液状試料の吸入、配分システムを示す図。

【図4】 本発明の第4実施の形態による液状試料の吸入、配分システムを示す図。

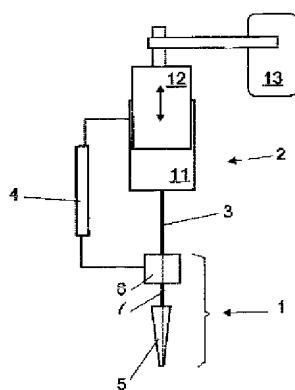
【符号の説明】

- | | |
|----------|----------|
| 1…微小注入装置 | 2…ポンプ |
| 3…管路 | 4…コンピュータ |
| 5…点滴端部材 | 6…パルス発生器 |
| 7…管路 | 8…貯液槽 |
| 9…三方向弁 | 10…管路 |
| 11…シリンダ | 12…ピストン |
| 13…駆動源 | |

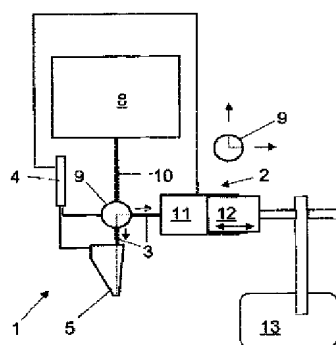
【図1】



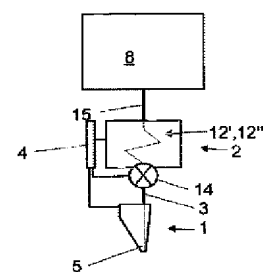
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(72)発明者 ハンスペーター・ロマー
スイス、ツェーハー8634ホームブレヒティ
コン、アイヒヴィースシュトラッセ70番
(72)発明者 ニコラウス・インゲンホーフエン
スイス、ツェーハー8708メンネドルフ
アルテ・ラントシュトラッセ48番

(72)発明者 ウルス・クネッヒト
スイス、ツェーハー8634ホームブレヒティ
コン、ヒレライ19番

Fターム(参考) 2G058 CC02 EA01 EA11 EA14 EB15
EC07 ED11 ED21
4G057 AB16 AB18 AB36 AB37
4G068 AA02 AA03 AB15 AD24 AD49
AE04 AF02 AF36